

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



Tuberculose: Tratamento atual e novos fármacos em estudo

Joana Brígida Fonseca Luís

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2017

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Tuberculose: Tratamento atual e novos fármacos em estudo

Joana Brígida Fonseca Luís

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

**Orientador: Doutora Francisca Lopes, Professora Associada c/
Agregação**

2017

Resumo

Introdução – A tuberculose apresenta-se como um flagelo a nível mundial. Só em 2016, foram notificados 10,4 milhões de casos. **Objetivos** – Pretende-se analisar os fármacos relevantes para o tratamento da tuberculose. **Métodos** – Efetuou-se uma revisão de literatura utilizando um método sistemático de pesquisa e apresentação de resultados. Foram pesquisadas as bases de dados do *The Lancet*, do *New England Journal of Medicine* e a base de dados *PubMed* através dos descritores “Tuberculosis”, “Guidelines” e “Drug Therapy”, no período do tempo compreendido entre 2013 e 2017. A pesquisa revelou 7 artigos que cumpriram os critérios de seleção e foram alvo de análise. Adicionalmente foi realizada pesquisa de literatura cinzenta através do *Google Scholar* para identificação de linhas de orientação internacionais para o tratamento da tuberculose. Foram identificados 2 documentos de recomendações. **Resultados e Discussão** – A revisão revelou que os fármacos utilizados no tratamento da tuberculose sensível a fármacos são os mesmos há várias décadas, sendo eles a isoniazida, a rifampicina, a pirazinamida e o etambutol. No tratamento da tuberculose resistente a fármacos são utilizados fármacos de 4 grupos. O Grupo A corresponde às fluoroquinolonas, o Grupo B aos agentes injetáveis de segunda linha, o Grupo C a outros agentes nucleares de segunda linha e o Grupo D aos agentes adicionais. Foram recentemente aprovados dois novos fármacos para o tratamento da tuberculose, a bedaquilina e a delamanida. **Conclusão** – Apesar dos recentes avanços na pesquisa de fármacos antituberculosos, as resistências continuam a emergir, pelo que se torna fundamental o investimento da área das Ciências Farmacêuticas na pesquisa de novos fármacos aos quais as estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes sejam suscetíveis.

Palavras-chave: tuberculose; MDR-TB; XDR-TB; tratamento convencional; novos fármacos.

Abstract

Introduction – Tuberculosis is a worldwide problem. In 2016, 10.4 million of cases were reported. **Objectives** – To analyze relevant drugs used in the treatment of tuberculosis. **Methods** – We conducted a literature review using a systematic method of research and presentation of results. We searched the *The Lancet*, *New England Journal of Medicine* and *PubMed* databases using "Tuberculosis", "Guidelines" and "Drug Therapy" as descriptors, between 2013 and 2017. Seven articles that met the selection criteria were analyzed. In addition, a grey literature research was conducted through *Google Scholar* to identify international guidelines for the treatment of tuberculosis. Two recommendation documents were identified. **Results and Discussion** – This review revealed that the drugs used in the treatment of drug-sensitive tuberculosis have been the same for several decades, including isoniazid, rifampin, pyrazinamide and ethambutol. In the treatment of drug-resistant tuberculosis, four group drugs are used. Group A corresponds to fluoroquinolones, Group B to second-line injectable agents, Group C to other core second-line agents and Group D to additional agents. Two new drugs have recently been approved for the treatment of tuberculosis, bedaquilin and delamanid. **Conclusion** – Despite the recent advances in the research of antituberculosis drugs, the resistances continue to emerge, so it becomes fundamental to the Pharmaceutical Sciences to invest in the research of new drugs focusing the treatment of resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*.

Keywords: tuberculosis; MDR-TB; XDR-TB; conventional treatment; new drugs.

Agradecimentos

A realização desta monografia contou com importantes apoios sem os quais não teria sido possível realizá-la e aos quais devo a minha gratidão.

À minha orientadora, a Professora Doutora Francisca Lopes, pelo apoio prestado e pelas sugestões dadas.

Aos meus amigos mais próximos, que estiveram sempre presentes, mesmo nas fases mais difíceis.

Um agradecimento especial aos meus pais, irmão e cunhada, pelo seu apoio incondicional.

Abreviaturas

ATP – Adenosina Trifosfato

EMA – Agência Europeia do Medicamento

FDA – Food and Drug Administration

MDR-TB – Tuberculose Multirresistente

CIM – Concentração Inibitória Mínima

OMS – Organização Mundial de Saúde

TB – Tuberculose

TOD – Toma Observada Diretamente

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

XDR-TB – Tuberculose Extensivamente Resistente

Índice

1. Introdução	10
2. Objetivos	13
3. Métodos	14
4. Resultados	16
5. Discussão.....	24
5.1. Fármacos Convencionais e Regimes Terapêuticos na Tuberculose.....	24
5.1.1. Regimes terapêuticos	24
5.1.2. Locais de ação	25
5.1.3. Casos especiais.....	26
5.2. Novos fármacos antituberculose.....	27
5.3. Cuidados especiais	29
5.4. Limitações do Estudo	29
6. Conclusão	30
7. Referências Bibliográficas	31
Anexos	33
Anexo A1. Fármacos antituberculose, vias de administração e doses recomendadas.....	33
Anexo A2. Análise dos artigos elegíveis para o estudo	36

Índice de Figuras:

Figura 1 – Locais de ação dos fármacos antituberculose	26
Figura 2 – <i>Pipeline</i> global dos novos fármacos antituberculose.....	28

Índice de Tabelas:

Tabela 1 - Critérios de seleção dos artigos para o estudo	14
Tabela 2 - Artigos e linhas de orientação	15
Tabela 3 - Pontos-chave dos artigos elegíveis	16
Tabela 4 - Fármacos indicados no tratamento da tuberculose	22

1. Introdução

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis*. Afeta normalmente os pulmões (TB pulmonar), mas pode afetar também outros órgãos (TB extrapulmonar). A sua transmissão ocorre quando pessoas infetadas com TB pulmonar expõem bactérias para o ar, por exemplo, através da tosse (1).

A TB é um flagelo a nível mundial, verificando-se que existem 1,7 mil milhões de pessoas infetadas com *M. tuberculosis*. No entanto, apenas uma pequena proporção (5-15%) desta população irá desenvolver a doença durante a sua vida (1). Os pacientes com TB pulmonar ativa são a fonte de contágio com *M. tuberculosis*, sendo que em mais de 90% das pessoas com *M. tuberculosis*, o agente patogénico apresenta-se na forma latente assintomática (2).

Em 2016, foram notificados 10,4 milhões de casos de TB. A TB é a nona causa de morte a nível mundial e a principal causa de morte causada por um único agente infeccioso. Em 2016, foram estimadas 1,3 milhões de mortes por TB em indivíduos VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana)-negativos e 374.000 em indivíduos VIH-positivos (1).

A maioria dos casos de TB, em 2016, ocorreu no Sudoeste Asiático (45%), em África (45%) e no Pacífico Ocidental (17%) (1).

O estudo “Global Burden of Disease” releva a importância desta doença e das suas consequências para as populações, revelando-se como uma das maiores causas de anos de vida perdidos (3) e de anos de vida com incapacidade (4). Nos estudos desenvolvidos, verifica-se ainda que esta doença é uma das principais causas de anos de vida ajustados pela incapacidade em países com baixos rendimentos, sendo que nos países mais desenvolvidos esta situação não apresenta tanto impacto (5).

Em Portugal, em 2016, foram notificados 1.836 casos de TB (até 15 de abril de 2017) (6).

A probabilidade de desenvolver TB é muito maior em pessoas imunocomprometidas, como as infetadas com VIH, e também é maior em pessoas com subnutrição e diabetes, fumadores e alcoólicos (1).

Face à importância da TB e dos riscos que esta impõe para a saúde pública, é necessário evidenciar quais as melhores estratégias terapêuticas para a abordar.

A TB pode ser classificada de acordo com a sua suscetibilidade aos fármacos. Esta pode ser sensível aos fármacos antituberculose, sendo este tipo de doença mais facilmente tratado, ou resistente a um ou mais fármacos antituberculose. (7) A TB

resistente a fármacos pode ser multirresistente (MDR-TB) ou extensivamente resistente (XDR-TB) (4).

A resistência aos fármacos antituberculose pode dever-se a mutações cromossômicas espontâneas, visto que *M. tuberculosis* parece não adquirir mutações através de transposição ou conjugação (8). No entanto, estas mutações ocorrem com baixa frequência. A emergência de resistências é causada sobretudo pelo uso errado dos fármacos, tal como a monoterapia ou a adição de um único fármaco a um regime que falhou (2).

O uso de regimes standardizados no tratamento da TB resistente a fármacos, sem uma informação completa sobre a suscetibilidade aos mesmos, expõe o paciente a falhas no tratamento e favorece o desenvolvimento adicional de resistências (9).

Devido à importância que a resistência aos fármacos tem vindo a revelar, torna-se mais frequente a apresentação dos casos de TB tendo em consideração a sua suscetibilidade aos fármacos (5). Hay *et al.* (5) revelam que existem cerca de 9 milhões de casos de TB ativa, sendo que 331 mil casos são atribuídos a TB multirresistente e 19,8 mil a TB extensivamente resistente. Estes casos de resistência são particularmente relevantes quando se considera o impacto que podem ter, em especial em populações mais sensíveis e suscetíveis de adquirir a infeção, como em populações idosas ou imunocomprometidas (5).

As características da TB, a sua elevada prevalência e incidência (4) e as crescentes resistências aos fármacos convencionais, que levam a um aumento dos anos de vida perdidos e dos anos de vida com incapacidade nas populações (3,4), colocam a necessidade de explorar os regimes farmacológicos mais adequados a cada situação, para possibilitar melhor informação para um tratamento centrado na especificidade de cada doente.

Considerando o contexto português, em que existe anualmente um número de novos casos de TB próximo do limite superior da baixa incidência (6) e em que existe uma elevada incidência de casos em alguns nichos como as populações de reclusos ou população nascida fora de Portugal (6), importa estudar quais as abordagens terapêuticas aconselhadas para os casos de TB mais comuns (10).

Adicionalmente, verifica-se a existência de casos de MDR-TB em Portugal, com 19 casos identificados em 2016 (6), o que apesar de ser um número reduzido, impõe riscos importantes para a população, na medida em que esta doença se mantém ativa mais tempo, possibilitando e potenciando a transmissão da mesma. Esta situação envolve riscos importantes e reforça a necessidade de reconhecer alternativas aos fármacos convencionais que garantam boas taxas de sucesso para situações em que estes não são efetivos. Assim, a identificação sistemática das

abordagens terapêuticas aconselhadas em cada tipo de resistência e dos novos fármacos disponíveis para o tratamento da TB é essencial para permitir melhores escolhas nas diversas situações de infecção por TB, permitindo uma medicina personalizada baseada em evidência e centrada nos doentes.

2. Objetivos

No seguimento do que já foi referido, e tendo em conta o forte impacto da TB a nível mundial e a emergência das resistências a fármacos antituberculose, torna-se fundamental conhecer quais os regimes mais adequados para o tratamento quer da TB suscetível a fármacos quer da TB resistente (MDR-TB e XDR-TB).

O presente estudo tem em vista os seguintes objetivos:

Objetivo Geral

- Analisar os fármacos relevantes para o tratamento da TB.

Objetivos Específicos

- Identificar os fármacos recomendados pelas linhas de orientação internacionais para o tratamento da TB;
- Enumerar fármacos que surgiram mais recentemente para o tratamento da TB.

3. Métodos

O presente estudo inicia-se com uma pesquisa dirigida para a identificação dos fármacos recomendados para o tratamento da TB. A pesquisa realizada acerca dos estudos de revisão sobre o tratamento da TB foi realizada na *PubMed* utilizando os termos MeSH “Tuberculosis”, “Guidelines” e “Drug Therapy”, ligados através do operador booleano “AND”. Foram considerados os artigos disponíveis em texto completo e publicados nos últimos 5 anos.

Adicionalmente à pesquisa realizada na *PubMed*, foi realizada pesquisa com os mesmos termos de referência em duas publicações relevantes, o *New England Journal of Medicine* e o *The Lancet*.

Numa fase posterior, foi realizada pesquisa *online* através do *Google Scholar* acerca de linhas de orientação para o tratamento da TB, no sentido de cruzar a sua informação com aquela que consta nos artigos. Na **Tabela 1** são apresentados os critérios de seleção utilizados.

Tabela 1 - Critérios de seleção dos artigos para o estudo

Critérios de Seleção		
Inclusão	Desenho	- Revisão de Literatura; - Recomendações; - Linhas de Orientação.
	População	- Doentes Adultos com TB.
	Intervenção	- Tratamento Farmacológico.
	Língua	- Português, Francês e Inglês.
	Espaço temporal	- Artigos publicados entre 2013 e 2017.
Exclusão		- Estudos Observacionais, de Opinião ou Comentários; - População em Idade Pediátrica.

Os critérios de inclusão definidos para a pesquisa foram delineados tendo em conta o objetivo do estudo. Foram apenas considerados artigos publicados entre 2013 e 2017 e as linhas de orientação mais atuais. Estudos Observacionais, de Opinião ou Comentários não foram considerados. Optou-se pela não inclusão da população em idade pediátrica neste estudo por apresentarem características díspares das populações adultas, apesar de os tratamentos utilizados serem similares.

Do processo de pesquisa efetuado culminou a seleção dos artigos que cumpriram os critérios definidos.

A pesquisa realizada na base de dados da *PubMed*, no *New England Journal of Medicine* e no *The Lancet* permitiu identificar 362 artigos que cumpriam os critérios da pesquisa, conforme revelado na **Tabela 2**. Estes artigos foram avaliados através dos seus títulos e resumos, sendo aplicados os critérios de seleção para o estudo definidos na **Tabela 1**.

Tabela 2 - Artigos e linhas de orientação

Fonte	Pesquisa Inicial	Artigos elegíveis após aplicação dos critérios de seleção	Artigos elegíveis após eliminação de duplicados
Pesquisa Sistemática			
PubMed	30	3	7
New England Journal of Medicine	48	2	
The Lancet	284	3	
Pesquisa Orientada de Literatura Cinzenta			
Pesquisa Livre de Linhas de Orientação	---	2	2

Os resultados mais relevantes para o estudo foram identificados e descritos de forma tabular, tendo sido os artigos selecionados alvo de descrição acerca dos seus objetivos, tipo de estudo, método utilizado, principais achados com relevância para o presente estudo e principais conclusões, com particular destaque para os fármacos identificados para o tratamento da TB.

Numa segunda fase foram reunidos os fármacos de acordo com as recomendações para o tratamento da TB sensível a fármacos e multirresistente, assim como os novos fármacos, considerando para o efeito as linhas orientadoras identificadas na pesquisa de literatura cinzenta e os artigos previamente trabalhados.

4. Resultados

A pesquisa realizada revelou 7 artigos elegíveis (ver **Tabela 3** e **Anexo A2**) para o estudo que se apresentam seguidamente.

Tabela 3 - Pontos-chave dos artigos elegíveis (2,8,9,11–14)

Título do Artigo	Autor	Objetivos	Tipo de Estudo	Método	Principais achados para o estudo	Principais Conclusões
"Tuberculosis"	Dheda <i>et al.</i> (2016)	<ul style="list-style-type: none"> - Definir o que é a TB; - Descrever epidemiologia, patogénese, diagnóstico, tratamento e prevenção da TB. 	Revisão sistemática de Literatura	<p>Artigo de revisão de literatura efetuado com recurso às bases de dados <i>Cochrane Library</i>, <i>PubMed</i>, <i>Medline</i> e <i>Embase</i>, utilizando os termos de pesquisa "tuberculosis" ou "TB" em combinação com "epidemiology" ou "pathogenesis" ou "diagnosis" ou "treatment" ou "drugs" ou "vaccines" ou "prognosis" ou "prevention". A maior parte dos artigos selecionados são dos últimos 5 anos, mas artigos mais antigos com relevância não foram excluídos.</p>	<p>Tratamento da TB:</p> <p>- Sensível a fármacos: Isoniazida e rifampicina por 6 meses juntamente com pirazinamida e etambutol nos primeiros 2 meses;</p> <p>- MDR-TB: Usar, pelo menos, 4 fármacos aos quais a bactéria seja suscetível (fluoroquinolona de última geração + amicacina, canamicina ou capreomicina); adicionar fármaco de 1ª linha e um fármaco do grupo 4; Bedaquilina ou delamanida (novos fármacos) podem ser adicionadas ao regime.</p> <p>- XDR-TB: Regimes com princípios similares aos da MDR-TB; Outros fármacos do grupo 4 e do grupo 5 são também usados.</p>	<p>Conclui que a incidência da TB está a diminuir muito mais devagar do que o esperado e que esta doença permanece um flagelo global. No entanto, após várias décadas de inércia, foram feitos avanços a nível de novos diagnósticos e fármacos. Conclui ainda que são necessários um teste de <i>screening</i> de baixo custo que melhore a deteção da doença e uma nova vacina e terapêuticas preventivas mais efetivas para erradicar a tuberculose. A acompanhar estes desenvolvimentos é necessária uma melhor compreensão da patogénese da doença. São necessários esforços para reduzir os principais fatores de risco associados à doença. A estabilidade política, a diminuição da pobreza e da sobrepopulação mundial são essenciais para erradicar a TB.</p>

<p>“New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: needs, advances, and future prospects”</p>	<p>Zumla <i>et al.</i> (2014)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Descrever a perspectiva histórica dos fármacos antituberculose; - Enumerar as razões pelas quais são necessários novos fármacos antituberculose; - Identificar novos fármacos antituberculose em diferentes fases do desenvolvimento; - Enumerar mecanismos de ação dos fármacos e regimes terapêuticos alternativos; - Referir tratamentos adjuntos. 	<p>Revisão sistemática de Literatura</p>	<p>Artigo de revisão de literatura feito com recurso a publicações escritas em língua inglesa usando as bases de dados <i>PubMed</i> e <i>Google Scholar</i> (artigos publicados de 1 jan 1940 a 8 jan 2014), <i>Cochrane Library</i> e <i>Embase</i> (publicados de 1 jan 2001 a 31 dez 2013). Foram utilizados os termos de pesquisa: “tuberculosis”, “TB”, “mycobacterium tuberculosis”, “drugs”, “new drugs”, “repurposed drugs”, “reengineering and drugs”, “treatment”, “regimens”, “treatment regimens”, “trials”, “clinical trials”, “EBA” e “adjunct therapy”. A informação foi complementada com publicações da OMS, <i>Global Tuberculosis Department</i> e <i>International Union Against Tuberculosis and Lung Disease</i>, websites de produtores de fármacos antituberculose e da <i>Tuberculosis Alliance</i>.</p>	<p>Mecanismos de ação:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inibem a síntese da parede celular e a respiração celular (nitroimidazoles); - Acidificação intracelular, romper a membrana plasmática (pirazinamida); - Interfere com a membrana exterior e possivelmente com a cadeia respiratória da bactéria e com os transportadores iónicos (clofazimina, TBI-166); - Inibe a síntese da parede celular (etambutol, isoniazida, BTZ-043, PBTZ-169, faropenem, SQ109); - Inibe a síntese de ATP (bedaquilina); - Essencial para o gradiente de prótons e para a síntese de ATP (Q203); - Inibe a síntese de proteínas (linezolida, sutezolida, AZD5847, radezolida, tedizolida); - Inibe a síntese de DNA (moxifloxacina, gatifloxacina); - Inibe a transcrição (rifampicina, rifapentina, rifabutina). <p>Novos fármacos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bedaquilina; - Delamanida. 	<p>Conclui que na década passada foram feitos progressos significativos no desenvolvimento de fármacos antituberculose. No entanto, ainda são necessários mais compostos para se conseguirem regimes mais efetivos e mais curtos que permitam terminar com o flagelo da TB.</p>
---	-----------------------------------	---	--	--	--	---

<p>"Tuberculosis treatment and management - an update on treatment regimens, trials, new drugs, and adjunct therapies"</p>	<p>Zumla <i>et al.</i> (2015)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Enumerar os grupos de fármacos de 1ª e 2ª linha; - Descrever o tratamento dos diferentes tipos de TB (sensível a fármacos, MDR-TB, XDR-TB, em doentes com VIH); - Apresentar os novos fármacos antituberculose (delamanida e bedaquilina). 	<p>Revisão sistemática de Literatura</p>	<p>Artigo de revisão de literatura feito com recurso a publicações escritas em língua inglesa usando as bases de dados <i>PubMed</i>, <i>Cochrane Library</i>, <i>Embase</i> e <i>Google Scholar</i> (31 jan 2000 a 31 jan 2015) com foco principal nas publicações de 1 jan 2013 a 31 jan 2015. Os termos de pesquisa utilizados foram "tuberculosis", "Mycobacterium tuberculosis", "TB" combinados com os termos "drugs", "new drugs", "treatment", "regimens", "treatment regimens", "trials", "clinical trials", "EBA", "adjunct therapy" e "repurposed drugs". A pesquisa foi complementada com publicações de 1 jan 2013 a 31 jan 2015 da OMS, <i>US Centers for Disease Control and Prevention</i>, <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>, <i>International Unions Against Tuberculosis and Lung Disease</i> e pesquisas nos websites dos produtores de fármacos antituberculose e da <i>TB Alliance</i>.</p>	<p>Fármacos de 1ª e 2ª linha:</p> <p>Grupo 1: Fármacos antituberculose orais de 1ª linha (isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida);</p> <p>Grupo 2: Fármacos antituberculose injetáveis (estreptomicina, ampicacina, capreomicina, canamicina);</p> <p>Grupo 3: Fluoroquinolonas (ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina);</p> <p>Grupo 4: Fármacos antituberculose orais de 2ª linha (etionamida, protionamida, cicloserina, ácido para-aminosalicílico, terizidona);</p> <p>Grupo 5: Fármacos antituberculose com eficácia ou toxicidade não claras (clofazimina, amoxicilina-clavulanato, claritromicina, linezolida, tioacetazona).</p> <p>Novos fármacos: Delamanida e bedaquilina.</p>	<p>Conclui que as recomendações e as linhas de orientação da OMS são importantes e providenciam princípios baseados em evidências no tratamento da TB, garantem um diagnóstico adequado e aprovam regimes de tratamento aceitáveis.</p>
--	-----------------------------------	--	--	---	--	---

<p>"Treatment of Tuberculosis"</p>	<p>Horsburgh <i>et al.</i> (2015)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Descrever os princípios do tratamento da TB; - Enumerar os fármacos antituberculose e referir as doses recomendadas, vias de administração e efeitos adversos comuns; - Esquematizar os locais de ação dos agentes antituberculose; - Referir novos fármacos em ensaios clínicos. 	<p>Revisão de Literatura</p>	<p>Artigo de revisão de literatura.</p>	<p>Fármacos antituberculose: Rifamicinas (rifampicina); Rifamicinas alternativas (rifabutina, rifapentina); Isoniazida e fluoroquinolonas de última geração (isoniazida, levofloxacina, moxifloxacina); Novos fármacos com eficácia documentada (bedaquilina, delamanida); Fármacos injetáveis com dados de eficácia suficientes (amicacina, capreomicina, canamicina, estreptomicina); Fármacos orais com dados de eficácia suficientes (etambutol, linezolida, ácido aminosalicílico, protionamida ou etionamida, terizidona ou cicloserina, pirazinamida); Fármacos complementares com dados de eficácia limitados (amoxicilina-clavulanato, claritromicina, clofazimina, imipenem-cilastatina, meropenem, amitiozona).</p>	<p>Conclui que vários estudos estão a ser planeados ou já estão a decorrer. Espera-se que a próxima década tenha desenvolvimentos importantes ao nível do tratamento da TB.</p>
------------------------------------	---------------------------------------	--	------------------------------	---	---	---

"Tuberculosis"	Zumla <i>et al.</i> (2013)	<ul style="list-style-type: none"> - Descrever epidemiologia, patogénese, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da TB; - Referir os novos fármacos antituberculose. 	Revisão de Literatura	Artigo de revisão de literatura.	<p>Tratamento da TB:</p> <p>Casos novos que não MDR-TB (isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida por 2 meses, seguido de isoniazida e rifampicina por 4 meses);</p> <p>MDR-TB (4 fármacos de 2ª linha).</p> <p>Fármacos em investigação ou ensaios:</p> <p>TB sensível a fármacos (REMOx, OFLOTUB III, RIFAQUIN);</p> <p>TB resistente a fármacos (bedaquilina, delamanida, PA-824, linezolida, sutezolida, AZD 5847, SQ109).</p>	Conclui que a TB continua a ser uma causa major de morte a nível mundial, sendo que o aumento das resistências e a interação sinérgica com o VIH causam grandes desafios e ameaças nos esforços para o combate à tuberculose. Os novos fármacos antituberculose oferecem a promessa de regimes de tratamento mais curtos para a tuberculose sensível a fármacos e mais efetivos para a TB resistente e para a infeção latente.
"Traitement de la tuberculose"	Amar <i>et al.</i> (2014)	<ul style="list-style-type: none"> - Descrever os princípios do tratamento da TB (fármacos, regimes terapêuticos); - Referir a conduta a seguir no caso de efeitos secundários associados aos fármacos antituberculose. 	Revisão de Literatura	Artigo de revisão de literatura.	<p>Fármacos antituberculose:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rifampicina; - Isoniazida; - Pirazinamida; - Etambutol; - Estreptomomicina. 	Conclui que após algumas décadas de desinteresse por parte da indústria farmacêutica nos fármacos antituberculose, atualmente com o aumento da TB nos países industrializados nomeadamente depois da epidemia da SIDA, a situação mudou.

<p>"The challenge of the new tuberculosis drugs"</p>	<p>Tiberi <i>et al.</i> (2017)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Descrever o tratamento da TB suscetível a fármacos e da TB resistente; - Referir os fármacos repropostos e os novos fármacos em estudo. 	<p>Revisão de Literatura</p>	<p>Artigo de revisão de literatura feito com recurso à base de dados <i>PubMed</i>, usando os termos de pesquisa "TB", "susceptible", "resistant", "MDR-TB", "XDR-TB", "clinical trial", etc, em diferentes combinações. Foram considerados manuscritos em inglês.</p>	<p>Novos fármacos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bedaquilina; - Delamanida; - Pretomanida. 	<p>Conclui que a MDR-TB é um problema muito significativo e um desafio no controlo da TB em várias partes do mundo. No entanto, os avanços feitos a nível de fármacos e regimes terapêuticos nos últimos 5-10 anos deixam boas perspetivas para o futuro. O sonho de desenvolver um novo regime universal com estes novos fármacos para todos os pacientes com TB, suscetível e resistente a fármacos está agora mais próximo do que nunca.</p>
--	------------------------------------	--	------------------------------	--	---	---

Foram identificados 7 artigos com relevância para o estudo. Estes demonstram que entre os fármacos mais utilizados no tratamento atual da TB encontram-se a isoniazida, a rifampicina, a pirazinamida e o etambutol (2,8,9,11–13).

Vários destes estudos referem que quando existem casos de MDR-TB ou XDR-TB poderão ser também utilizados outros fármacos como fluoroquinolonas de última geração e agentes injetáveis, como a amicacina, a canamicina e a capreomicina (2,8,9,11,14). Adicionalmente são referidos fármacos antituberculose orais de segunda linha, como a etionamida, a protionamida, a cicloserina, o ácido *para*-aminosalicílico e a terizidona, e fármacos com eficácia ou toxicidade não claras, como a clofazimina, a amoxicilina-clavulanato, a claritromicina, a linezolida e a tioacetazona (8,9,14).

São também referidos novos fármacos que podem ser adicionados aos regimes terapêuticos e que tem revelado eficácia no tratamento da TB, como a bedaquilina e a delamanida (2,8,9,11,12,14).

No sentido de sintetizar esta informação apresenta-se a **Tabela 4**, que organiza os tratamentos considerando os estudos referidos (2,8,9,11–14) e as linhas de orientação da Organização Mundial de Saúde (OMS) (7) e da *American Thoracic Society* (15).

Tabela 4 - Fármacos indicados no tratamento da tuberculose (2,7–9,11–15)

Fármacos indicados	
TB sensível a fármacos	Isoniazida; Rifampicina; Pirazinamida; Etambutol.
MDR-TB e XDR-TB	<p>Grupo A – Fluoroquinolonas: Levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina;</p> <p>Grupo B – Agentes injetáveis de segunda linha: Amicacina, capreomicina, canamicina, (estreptomicina);</p> <p>Grupo C – Outros agentes nucleares de segunda linha: Etionamida/protionamida, cicloserina/terizidona, linezolida, clofazimina;</p>

	Grupo D – Agentes adicionais: D1. Pirazinamida, etambutol, isoniazida de alta dose; D2. Bedaquilina, delamanida; D3. Ácido <i>para</i> -aminosalicílico, imipenem-cilastatina, amoxicilina-clavulanato, (tioacetazona).
Novos fármacos	Bedaquilina; Delamanida.

5. Discussão

Esta revisão de literatura sobre o tratamento da TB apresenta os fármacos utilizados nos diferentes tipos de TB, assim como novos fármacos para o tratamento deste flagelo mundial. Face ao impacto desta doença, é importante conhecer as opções terapêuticas existentes.

5.1. Fármacos Convencionais e Regimes Terapêuticos na Tuberculose

5.1.1. Regimes terapêuticos

Zumla *et al.* (7) refere que as recomendações da OMS fazem uma clara distinção entre os novos casos de TB (isto é, os pacientes que nunca receberam tratamento para a TB ou que receberam por um período inferior a 30 dias) e os casos de retratamento (isto é, os casos em que os pacientes foram tratados previamente por mais de 30 dias). Presume-se que estes novos casos sejam suscetíveis aos fármacos antituberculose, a menos que exista uma alta prevalência de resistência à isoniazida documentada nestes pacientes ou que os pacientes tenham desenvolvido TB ativa depois do contato com doentes com MDR-TB (7).

A OMS (7) e Zumla *et al.* (2,9) referem que deve ser seguido um regime de isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol durante os primeiros 2 meses (fase intensiva), seguido de isoniazida e rifampicina durante os restantes 4 meses (fase de continuação) (2,7,9). Dheda *et al.* (11) refere que esta abordagem terapêutica foi estabelecida há quatro décadas, mas que continua a ser extremamente efetiva (11). A emergência de resistências associada principalmente à utilização errada destes fármacos antituberculose, com recurso a monoterapia ou adição de um único fármaco a um regime que falhou (2), levou à necessidade de estabelecer regimes terapêuticos efetivos perante as resistências.

As resistências são frequentemente de dois tipos, a MDR-TB e a XDR-TB, que decorrem e diferem na extensão em que as estirpes resistem aos fármacos tradicionais e a fármacos alternativos (9). A MDR-TB é causada por estirpes de *M. tuberculosis* resistentes, pelo menos, à rifampicina e à isoniazida. A XDR-TB é definida pela resistência à rifampicina, isoniazida, mais uma fluoroquinolona e, pelo menos, um dos três fármacos injetáveis de segunda linha, amicacina, canamicina e capreomicina (9).

Nestes tipos de TB, os fármacos eram habitualmente classificados em 5 grupos (7). No entanto, na revisão de 2016 da OMS das linhas de orientação relativas ao tratamento da TB resistente a fármacos foi feito um reagrupamento dos fármacos antituberculose utilizados neste tipo de TB (ver **Tabela 4**) (16).

Em pacientes com MDR-TB é recomendado um regime com, pelo menos, 5 fármacos efetivos durante a fase intensiva, incluindo a pirazinamida e 4 fármacos de segunda linha – um fármaco do Grupo A (levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina), um do Grupo B (amicacina, capreomicina, canamicina) e, pelo menos, 2 do Grupo C (etionamida/protionamida, cicloserina/terizidona, linezolid, clofazimina). Se a composição do regime de tratamento não puder ser a acima referida, um agente do Grupo D2 (bedaquilina, delamanida) e outros agentes do Grupo D3 (ácido *para*-aminosalicílico, imipenem-cilastatina, amoxicilina-clavulanato) podem ser adicionados até a um total de 5 fármacos (14,16). O papel e o número de fármacos ótimo para o tratamento da XDR-TB ainda não é certo, visto que depende de numerosas variáveis, incluindo o estado do sistema imunitário do hospedeiro, a extensão dos danos tecidulares, a virulência e os padrões de resistência de *M. tuberculosis* (9).

Os regimes de tratamento para a TB resistente a fármacos podem ser estandardizados ou individualizados. No caso dos regimes estandardizados recorre-se a métodos convencionais para os testes de suscetibilidade aos fármacos antituberculose. Após o conhecimento dos resultados, o tratamento pode ser mantido ou individualizado. Os regimes individualizados baseiam-se nos resultados dos testes de suscetibilidade aos fármacos antituberculose (7).

Nos regimes curtos de tratamento da MDR-TB, a OMS recomenda um regime estandardizado de 9-12 meses (14,16).

Os regimes longos de tratamento da MDR-TB duram, pelo menos, 18 meses e podem ser estandardizados ou individualizados. Estes regimes incluem um número mínimo de fármacos de segunda linha considerados efetivos com base na história clínica do paciente e nos padrões de resistência. Estes regimes eram os chamados regimes “convencionais”, antes da revisão de 2016 das linhas de orientação da OMS (16).

As dosagens indicadas para cada fármaco encontram-se no **Anexo A1** (8).

5.1.2. Locais de ação

Os fármacos usados no tratamento da TB apresentam diferentes locais de ação. Esta é uma das razões pelas quais são utilizadas diferentes associações de

fármacos no tratamento desta doença. É possível consultar os locais de ação dos diferentes fármacos na **Figura 1** (8). Este facto é particularmente importante nos casos em que existem resistências aos fármacos.

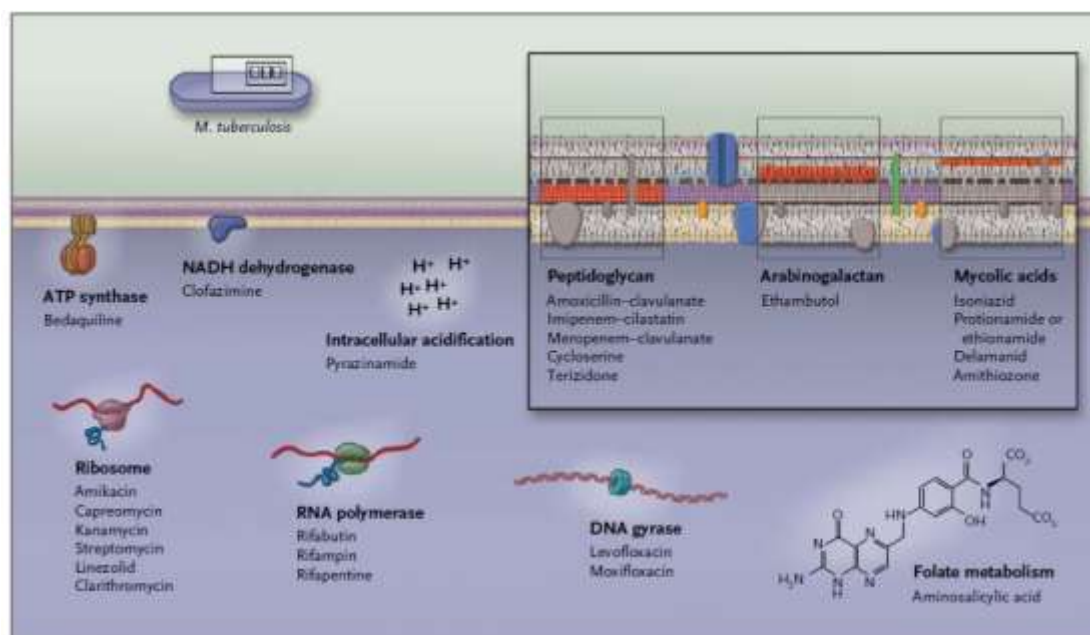


Figura 1 – Locais de ação dos fármacos antituberculose (Horsburgh *et al.* (2015)) (8)

5.1.3. Casos especiais

5.1.3.1. Vírus da Imunodeficiência Humana e Tuberculose

Como já foi referido, existe uma forte correlação entre a TB e o VIH. Os doentes com TB associada a VIH têm um risco de recorrência de TB aumentado, que resulta mais da reinfeção do que da recaída (11). A TB trata-se mesmo da principal causa de morte em doentes VIH-positivos. A eficácia dos fármacos antirretrovirais tem conduzido a uma diminuição da mortalidade nestes doentes e a uma redução da incidência das infeções oportunistas. No entanto, a administração concomitante de fármacos antituberculose e antirretrovirais necessita de ser cuidadosamente monitorizada, visto existirem interações farmacológicas bem conhecidas entre estes tipos de fármacos (9).

Assim sendo, torna-se fundamental estabelecer um regime de tratamento adequado para a TB, de modo a reduzir a mortalidade em pacientes com VIH/TB. Deve-se, portanto, recorrer a testes de suscetibilidade a fármacos antituberculose (7).

Os novos pacientes com VIH/TB seguem o mesmo regime de tratamento do que os pacientes que têm apenas TB, que consiste em 2 meses com isoniazida, rifampicina,

pirazinamida e etambutol (fase intensiva) e 4 meses com isoniazida e rifampicina (fase de continuação) (7).

Os pacientes com VIH em retratamento seguem um regime de 2 meses com isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol e estreptomicina, 1 mês com isoniazida, rifampicina, pirazinamida, e etambutol e 5 meses com isoniazida, rifampicina e etambutol. Neste caso deve-se fazer profilaxia com cotrimoxazole de forma a reduzir a mortalidade (7).

Caso haja um diagnóstico simultâneo da TB e do VIH, deve-se iniciar primeiro o tratamento da TB e assim que possível inicia-se a terapia antirretroviral. O início em simultâneo não é aconselhável por questões de adesão à terapêutica, uma vez que implica uma grande quantidade de comprimidos a ingerir (7).

No caso de pacientes em que já é conhecida a situação de VIH deve-se ajustar a medicação antirretroviral, de modo a evitar interações fármaco-fármaco e a reduzir a toxicidade (7).

5.1.3.2. Gravidez

Nas mulheres grávidas ou a amamentar todos os fármacos antituberculose de primeira linha, à exceção da estreptomicina, são seguros (7).

5.1.3.3. Doença hepática

Em pacientes com doenças hepáticas devem ser feitos testes de função hepática no início do tratamento, de modo a estabelecer os regimes terapêuticos mais adequados (11).

5.1.3.4. Insuficiência renal

Em doentes com falência renal ou insuficiência renal severa, o tratamento inicial recomendado é o standardizado. A isoniazida e a rifampicina são eliminadas por excreção biliar não necessitando de ser ajustadas as doses. O etambutol e os metabolitos da pirazinamida são eliminados por via renal necessitando por isso as suas doses de ser ajustadas. A estreptomicina deve ser evitada, pois é nefrotóxica e ototóxica (7).

5.2. Novos fármacos antituberculose

Durante décadas, não surgiu nenhuma nova classe de fármacos antituberculose. No entanto, com a emergência das resistências aos fármacos já existentes, surgiu a necessidade de procurar fármacos alternativos. Atualmente existem vários novos fármacos em diferentes fases de ensaios clínicos e a próxima década poderá

significar um grande passo no tratamento da TB. Estes novos fármacos devem ser eficazes e efetivos, ter atividade bactericida contra *M. tuberculosis* e ser toleráveis pelo paciente. Um novo fármaco ideal deve ser suficientemente efetivo para facilitar o encurtamento do regime de tratamento do paciente, de modo a aumentar a adesão do mesmo à terapêutica (14).

Um dos novos fármacos que se identificou neste estudo foi a bedaquilina. Trata-se do primeiro fármaco da nova classe de fármacos antituberculose, as diarilquinolinas. Este fármaco atua sobre a ATP sintase micobacteriana (**Figura 1**), inibindo a respiração da bactéria. A bedaquilina foi licenciada como uma preparação oral pela FDA em 2012 e pela EMA em 2014 com base em estudos iniciais de fase II (14).

O outro fármaco identificado, a delamanida, faz parte da classe dos dihidro-nitroimidazoles, e parece inibir a síntese de ácido micólico (**Figura 1**) por um novo mecanismo. A delamanida foi licenciada pela EMA em 2013, sendo que a sua efetividade foi primeiramente provada em 2006, com valores baixos de Concentração Inibitória Mínima (CIM) versus *M. tuberculosis in vitro* e atividade bactericida aumentada num modelo de ratinho (14).

As dosagens indicadas para estes fármacos encontram-se no **Anexo A1** (8) .

À exceção da bedaquilina e da delamanida que foram rapidamente aprovadas para o uso na MDR-TB, a *pipeline* dos novos fármacos antituberculose permanece esparsa (**Figura 2**) (9).

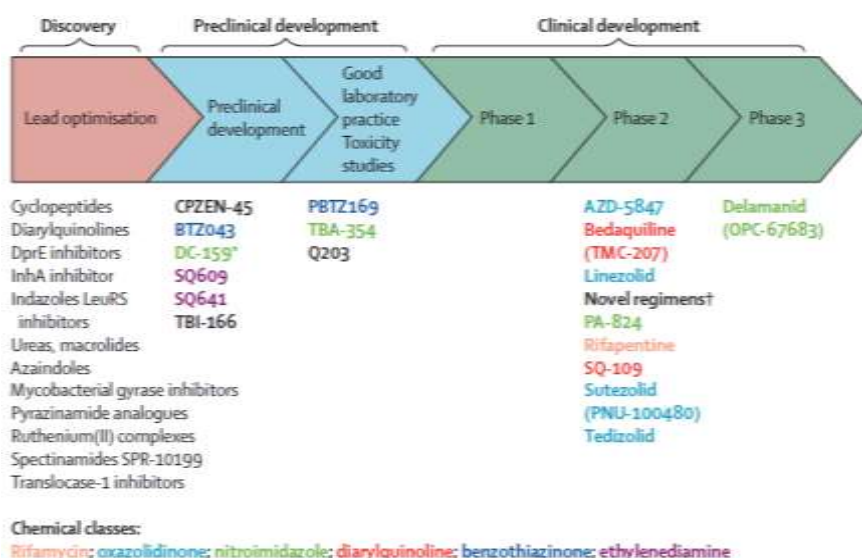


Figura 2 – Pipeline global dos novos fármacos antituberculose (Fonte: Zumla et al. (2015)) (9)

5.3. Cuidados especiais

Nos estudos consultados verifica-se que alguns cuidados devem ser tidos em conta para se conseguir que a eficácia dos fármacos antituberculose seja maximizada. Nestes estudos pode-se observar que a monitorização da terapêutica e a toma observada diretamente (TOD) podem ser estratégias importantes para apoiar a redução das resistências aos fármacos antituberculose, pois a adesão à terapêutica é fundamental para garantir a eficácia dos mesmos. Uma monitorização regular da terapêutica facilita a identificação e gestão de efeitos adversos (7). A TOD, por sua vez, garante que os doentes ingerem a medicação, o que evita casos de incumprimento de terapêutica, que podem contribuir para o desenvolvimento de mutações e respetivas resistências aos fármacos de eleição no tratamento da TB (11).

5.4. Limitações do Estudo

Este estudo apresenta uma breve revisão de literatura que utiliza um método sistemático de pesquisa e apresentação de resultados. Os critérios definidos para esta revisão podem limitar a análise na medida em que podem existir casos específicos estudados apenas em artigos de estudo experimentais/observacionais. A opção metodológica pela utilização de estudos secundários/revisão decorre de o principal objetivo deste estudo ser a síntese da informação sobre os principais fármacos disponíveis para o tratamento da TB.

6. Conclusão

A TB é uma doença com um grande impacto a nível mundial. Neste estudo pretendia-se analisar os fármacos utilizados no tratamento desta doença com particular atenção para as situações de resistência e para os novos fármacos.

Pode-se verificar que se mantêm recomendados fármacos, cuja utilização nas abordagens terapêuticas à TB foi estabelecida há várias décadas, como a isoniazida, a rifampicina, a pirazinamida e o etambutol (2,8,9,11–13).

No caso das resistências existem recomendações no sentido de adicionar fármacos efetivos contra as estirpes de *M. tuberculosis* resistentes. Neste estudo foi dado relevo às fluoroquinolonas de última geração, a fármacos injetáveis, como a amicacina, a canamicina e a capreomicina e ainda a antituberculosos orais de segunda linha (2,8,9,11).

Verificou-se também que existem novos fármacos em estudo, que têm revelado eficácia no tratamento da TB, como a bedaquilina e a delamanida, e foram abordadas algumas das suas características (9).

O presente estudo abordou a importância do estabelecimento de um regime terapêutico adequado, de modo a conseguir um tratamento mais eficaz e a evitar o aparecimento de novas resistências.

Com este estudo fez-se um ponto de situação do estado da arte do tratamento farmacológico da TB em termos internacionais, permitindo verificar que apesar da recente disponibilização de novos fármacos contra a TB, ainda existe a necessidade de desenvolver fármacos que consigam combater as estirpes resistentes de uma forma mais eficaz. Assim importa que a área das Ciências Farmacêuticas continue a apostar na investigação de novos fármacos que possam contribuir para o combate a esta doença que tanto impacto tem a nível mundial.

7. Referências Bibliográficas

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2017. Geneva; 2017.
2. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, Fordham von Reyn C. Tuberculosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;368(8):745–55. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1200894>
3. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* [Internet]. 2017;390(10100):1151–210. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617321529>
4. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* [Internet]. 2017;390(10100):1211–59. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617321542>
5. Hay SI, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2017;390:1260–344.
6. DGS. Programa Nacional para a infeção VIH, SIDA e Tuberculose - 2017. Direção-Geral da Saúde. 2017;52.
7. Who, The World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines. 4Th Ed [Internet]. 2010;160. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138741/#ch2.s3>
8. Horsburgh R, Barry CE, Lange C. Treatment of Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2015;373:2149–60.
9. Zumla A, Chakaya J, Centis R, D'Ambrosio L, Mwaba P, Bates M, et al. Tuberculosis treatment and management-an update on treatment regimens, trials, new drugs, and adjunct therapies. *Lancet Respir Med*. 2015;3(3):220–34.
10. PORTUGAL - Ministério da Saúde - Direção-Geral da Saúde. Infeção por VIH, SIDA e Tuberculose em números – 2015. Direção Geral de Saúde. 2015;72.
11. Dheda K, Barry CE, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet*. 2016;387(10024):1211–26.
12. Zumla AI, Gillespie SH, Hoelscher M, Philips PPJ, Cole ST, Abubakar I, et al. New antituberculosis drugs , regimens , and adjunct therapies : needs , advances , and future prospects. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2014;14(4):327–40. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70328-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70328-1)
13. Ben Amar J, Dhahri B, Aouina H, Azzabi S, Baccar MA, El Gharbi L, et al. Traitement de la tuberculose. *Rev Pneumol Clin* [Internet]. 2015;71(2–3):122–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneumo.2014.09.001>
14. Tiberi S, Buchanan R, Caminero JA, Centis R, Arbex MA, Salazar M, et al. The challenge of the new tuberculosis drugs. *Presse Med* [Internet]. 2017;

Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2017.01.016>

15. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7):853–67.
16. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016. Geneva; 2016.

Anexos

Anexo A1. Fármacos antituberculose, vias de administração e doses recomendadas (Zumla et al. (2013)) (8)

Fármaco	Via de administração	Dose em Adultos
Rifamicinas		
Rifampicina	Oral, EV	10 mg/kg/dia (doses maiores podem ser mais efetivas)
Rifamicinas alternativas		
Rifabutina	Oral	5 mg/kg/dia (doses acima de 450 mg/dia são algumas vezes usadas)
Rifapentina	Oral	Fase de continuação: 600-1200 mg 1x/semana
Isoniazida e fluoroquinolonas de última geração		
Isoniazida	Oral, EV	5 mg/kg/dia (dose mais alta recomendada para a MDR-TB)
Levofloxacina	Oral, EV	10-15 mg/kg/dia
Moxifloxacina	Oral, EV	400 mg/dia
Novos fármacos com eficácia documentada		
Bedaquilina	Oral	400 mg/dia durante 2 semanas, seguido de 200 mg 3x/semana durante 22 semanas (tomar com comida)
Delamanida	IM, EV	100 mg 2x/dia durante 24 semanas
Agentes injetáveis com dados de eficácia suficientes		
Amicacina	IM, EV	15 mg/kg/dia 5-7 dias/semana; uma dose

		de 15 mg/kg 3 dias/semana pode ser usada após conversão de culturas (dose diária máxima, 1 g)
Capreomicina	IM, EV	15 mg/kg/dia 5-7 dias/semana; uma dose de 15 mg/kg 3 dias/semana pode ser usada após conversão de culturas (dose diária máxima, 1 g)
Canamicina	IM, EV	15 mg/kg/dia 5-7 dias/semana; uma dose de 15 mg/kg 3 dias/semana pode ser usada após conversão de culturas (dose diária máxima, 1 g)
Estreptomicina	IM, EV	15 mg/kg/dia 5-7 dias/semana; uma dose de 15 mg/kg 3 dias/semana pode ser usada após conversão de culturas (dose diária máxima, 1 g)
Fármacos orais com dados de eficácia suficientes		
Etambutol	Oral, EV	15-25 mg/kg/dia
Linezolida	Oral, EV	600 mg/dia
Ácido aminosalicílico	Oral, EV	Oral: 4g 3x/dia; EV: 12g/dia
Protionamida ou etionamida	Oral	15-20 mg/kg (usualmente 750 mg como uma dose diária única ou em 2-3 doses divididas)

Terizidona ou cicloserina	Oral	10-15 mg/kg (usualmente 750 mg como uma dose diária única ou em 2-3 doses divididas)
Pirazinamida	Oral	Dose diária (preferencial): 25-35 mg/kg/dia (dose máxima, 2000 mg); Dose intermitente: acima de 50 mg/kg/dia 3 dias/semana
Fármacos complementares com dados de eficácia limitados		
Amoxicilina-clavulanato	Oral, EV	Componente amoxicilina: 40 mg/kg 2 ou 3x/dia (dose máxima, 3000 mg/dia)
Claritromicina	Oral	500 mg 2x/dia
Clofazimina	Oral	100-200 mg/dia
Imipenem-cilastatina	EV	Componente imipenem: 1000 mg 2 ou 3x/dia
Meropenem	EV	1000 mg 2 ou 3x/dia
Amitiozona	Oral	150 mg/dia

Anexo A2. Análise dos artigos elegíveis para o estudo (2,8,9,11–14)

Artigo nº: 1		Data da Revisão:	
Título: “Tuberculosis”			
Autor: Dheda <i>et al.</i>		Data da Publicação: 2016	
Editora:		Local da Publicação:	
Jornal: <i>The Lancet</i>	Volume: 387	Número:	Página nº: 1211-1226
<p>Palavras-chave/Definições:</p> <p>- TB; tratamento; TB sensível a fármacos; coinfecção com HIV; TB resistente.</p> <p>Objetivos:</p> <p>- Definir o que é a TB;</p> <p>- Descrever epidemiologia, patogénese, diagnóstico, tratamento e prevenção da TB.</p>			
<p>Metodologia:</p> <p>- Artigo de revisão de literatura efetuado com recurso às bases de dados <i>Cochrane Library</i>, <i>PubMed</i>, <i>Medline</i> e <i>Embase</i>, utilizando os termos de pesquisa “tuberculosis” ou “TB” em combinação com “epidemiology” ou “pathogenesis” ou “diagnosis” ou “treatment” ou “drugs” ou “vaccines” ou “prognosis” ou “prevention”. A maior parte dos artigos selecionados são dos últimos 5 anos, mas artigos mais antigos com relevância não foram excluídos.</p>			
<p>Resultados relevantes:</p> <p>- A TB é uma doença infecciosa, causada pelo complexo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, transmitida quase exclusivamente através da tosse.</p> <p>- Epidemiologia: A incidência da TB tem vindo a diminuir lentamente nos últimos 13 anos. No entanto, o flagelo permanece marcadamente substancial.</p> <p>- Patogénese: A transmissão da TB ocorre quando o microrganismo é aerossolizado por um paciente infetado e inalado para os alvéolos do novo hospedeiro.</p> <p>- Diagnóstico: O diagnóstico de TB latente não pode ser feito com certeza, e a carga micobacteriana em pessoas com TB latente não é mensurável. O valor preditivo dos diferentes algoritmos de <i>screening</i> é delineado em detalhe pela OMS.</p> <p>- Tratamento da TB:</p>			

- Sensível a fármacos:
 - Isoniazida e rifampicina por 6 meses juntamente com pirazinamida e etambutol nos primeiros 2 meses;
- MDR-TB:
 - Usar, pelo menos, 4 fármacos aos quais a bactéria seja suscetível (fluoroquinolona de última geração + amicacina, canamicina ou capreomicina); adicionar fármaco de 1ª linha e um fármaco do grupo 4;
 - Bedaquilina ou delamanida (novos fármacos) podem ser adicionadas ao regime.
- XDR-TB:
 - Regimes com princípios similares aos da MDR-TB;
 - Outros fármacos do grupo 4 e do grupo 5 são também usados.

- Prevenção: A terapêutica preventiva para pessoas com alto risco de TB é um componente importante das estratégias para eliminar a TB delineada pela OMS.

Conclusões do Autor:

- Conclui que a incidência da TB está a diminuir muito mais devagar do que o esperado e que esta doença permanece um flagelo global. No entanto, após várias décadas de inércia, foram feitos avanços a nível de novos diagnósticos e fármacos. Conclui ainda que são necessários um teste de *screening* de baixo custo que melhore a deteção da doença e uma nova vacina e terapêuticas preventivas mais efetivas para erradicar a TB. A acompanhar estes desenvolvimentos é necessária uma melhor compreensão da patogénese da doença. São necessários esforços para reduzir os principais fatores de risco associados à doença. A estabilidade política, a diminuição da pobreza e da sobrepopulação mundial são essenciais para erradicar a TB.

Qualidade do Artigo			Relevância para o Estudo		
A	Qualidade Elevada	X	1	Extremamente relevante	
B	Qualidade Média		2	Relevante	X
C	Baixa Qualidade		3	Relevância marginal	

Artigo nº: 2		Data da Revisão:	
Título: “New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: needs, advances, and future prospects”			
Autor: Zumla <i>et al.</i>		Data da Publicação: 2014	
Editora:		Local da Publicação:	
Jornal: <i>The Lancet</i>	Volume: 14	Número:	Página nº: 327-340
<p>Palavras-chave/Definições:</p> <ul style="list-style-type: none">- TB; fármacos antituberculose; novos fármacos antituberculose; mecanismos de ação. <p>Objetivos:</p> <ul style="list-style-type: none">- Descrever a perspectiva histórica dos fármacos antituberculose;- Enumerar as razões pelas quais são necessários novos fármacos antituberculose;- Identificar novos fármacos antituberculose em diferentes fases do desenvolvimento;- Enumerar mecanismos de ação dos fármacos e regimes terapêuticos alternativos;- Referir tratamentos adjuntos.			
<p>Metodologia:</p> <ul style="list-style-type: none">- Artigo de revisão de literatura feito com recurso a publicações escritas em língua inglesa usando as bases de dados <i>PubMed</i> e <i>Google Scholar</i> (artigos publicados de 1 jan 1940 a 8 jan 2014), <i>Cochrane Library</i> e <i>Embase</i> (publicados de 1 jan 2001 a 31 dez 2013). Foram utilizados os termos de pesquisa: “tuberculosis”, “TB”, “mycobacterium tuberculosis”, “drugs”, “new drugs”, “repurposed drugs”, “reengineering and drugs”, “treatment”, “regimens”, “treatment regimens”, “trials”, “clinical trials”, “EBA” e “adjunct therapy”. A informação foi complementada com publicações da OMS, <i>Global Tuberculosis Department</i> e <i>International Union Against Tuberculosis and Lung Disease</i>, websites de produtores de fármacos antituberculose e da <i>Tuberculosis Alliance</i>.			
<p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none">- Perspetiva histórica dos fármacos antituberculose: Em 2013 passaram 70 anos da experiência “Antagonistic Actinomycetes” feita por Albert Schatz, na <i>Rutgers University</i>, que fez parte de uma série de experiências que conduziram à descoberta de estreptomicina, a primeira substância com atividade bactericida efetiva contra <i>M.</i>			

tuberculosis. Vários outros fármacos antituberculose foram descobertos e desenvolvidos nos anos 50, incluindo o ácido aminossalicílico, a isoniazida, a pirazinamida, a cicloserina e a canamicina. Nos anos 60 foi introduzida a rifampicina. Por esta altura surgiu também o etambutol.

- Razões pelas quais são necessários novos fármacos antituberculose: Reduzir a duração do tratamento e a frequência das tomas. Superar o problema das resistências.

- Novos fármacos antituberculose: Bedaquilina e delamanida.

- Mecanismos de ação:

- Inibem a síntese da parede celular e a respiração celular (nitroimidazoles);
- Acidificação intracelular, romper a membrana plasmática (pirazinamida);
- Interfere com a membrana exterior e possivelmente com a cadeia respiratória da bactéria e com os transportadores iónicos (clofazimina, TBI-166);
- Inibe a síntese da parede celular (etambutol, isoniazida, BTZ-043, PBTZ-169, faropenem, SQ109);
- Inibe a síntese de ATP (bedaquilina);
- Essencial para o gradiente de prótons e para a síntese de ATP (Q203);
- Inibe a síntese de proteínas (linezolida, sutezolida, AZD5847, radezolida, tedizolida);
- Inibe a síntese de DNA (moxifloxacina, gatifloxacina);
- Inibe a transcrição (rifampicina, rifapentina, rifabutina).

- Tratamentos adjuntos:

- Imunoterapias adjuntas;
- Fármacos repropostos (fármacos anti-inflamatórios não esteroides, inibidores da fosfodiesterase).

Conclusões do Autor:

- Conclui que na década passada foram feitos progressos significativos no desenvolvimento de fármacos antituberculose. No entanto, ainda são necessários mais compostos para se conseguirem regimes mais efetivos e mais curtos que permitam terminar com o flagelo da TB.

Qualidade do Artigo			Relevância para o Estudo		
A	Qualidade Elevada	X	1	Extremamente relevante	
B	Qualidade Média		2	Relevante	X

C	Baixa Qualidade		3	Relevância marginal	
---	-----------------	--	---	---------------------	--

Artigo nº: 3		Data da Revisão:	
Título: “Tuberculosis treatment and management - an update on treatment regimens, trials, new drugs, and adjunct therapies”			
Autor: Zumla <i>et al.</i>		Data da Publicação: 2015	
Editora:		Local da Publicação:	
Jornal: <i>The Lancet</i>	Volume: 3	Número:	Página nº: 220-234
<p>Palavras-chave/Definições:</p> <p>- Fármacos antituberculose; fármacos de primeira linha; fármacos de segunda linha; TB sensível a fármacos; MDR-TB; XDR-TB; TB associada a HIV; novos fármacos.</p> <p>Objectivos:</p> <p>- Enumerar os grupos de fármacos de primeira e segunda linha;</p> <p>- Descrever o tratamento dos diferentes tipos de TB (sensível a fármacos, MDR-TB, XDR-TB, em doentes com HIV);</p> <p>- Apresentar os novos fármacos antituberculose (delamanida e bedaquilina).</p>			
<p>Metodologia:</p> <p>- Artigo de revisão de literatura feito com recurso a publicações escritas em língua inglesa usando as bases de dados <i>PubMed</i>, <i>Cochrane Library</i>, <i>Embase</i> e <i>Google Scholar</i> (31 jan 2000 a 31 jan 2015) com foco principal nas publicações de 1 jan 2013 a 31 jan 2015. Os termos de pesquisa utilizados foram “tuberculosis”, “Mycobacterium tuberculosis”, “TB” combinados com os termos “drugs”, “new drugs”, “treatment”, “regimens”, “treatment regimens”, “trials”, “clinical trials”, “EBA”, “adjunct therapy” e “repurposed drugs”. A pesquisa foi complementada com publicações de 1 jan 2013 a 31 jan 2015 da OMS, <i>US Centers for Disease Control and Prevention</i>, <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>, <i>International Unions Against Tuberculosis and Lung Disease</i> e pesquisas nos websites dos produtores de fármacos antituberculose e da <i>TB Alliance</i>.</p>			
<p>Resultados:</p> <p>- Fármacos de primeira e segunda linha:</p> <ul style="list-style-type: none">Grupo 1: Fármacos antituberculose orais de 1ª linha (isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida);			

- Grupo 2: Fármacos antituberculose injetáveis (estreptomicina, amicacina, capreomicina, canamicina);
- Grupo 3: Fluoroquinolonas (ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina);
- Grupo 4: Fármacos antituberculose orais de 2ª linha (etionamida, protionamida, cicloserina, ácido para-aminosalicílico, terizidona);
- Grupo 5: Fármacos antituberculose com eficácia ou toxicidade não claras (clofazimina, amoxicilina-clavulanato, claritromicina, linezolida, tioacetazona).

- Tratamento da TB:

- Sensível a fármacos
 - Os novos casos de TB devem ser tratados com um regime de 6 meses de isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol pelos primeiros 2 meses (fase intensiva), seguido de isoniazida e rifampicina pelos restantes 4 meses (fase de continuação).
- MDR-TB
 - O regime empírico recomendado para este tipo de TB deve incluir, pelo menos, 4 destes fármacos: uma fluoroquinolona de última geração (moxifloxacina, gatifloxacina ou levofloxacina) e um aminoglicosídeo injetável (amicacina, capreomicina ou canamicina), mais qualquer fármaco de primeira linha ao qual exista suscetibilidade, como a pirazinamida, mais um fármaco do grupo 4 (cicloserina, ácido *para*-aminosalicílico, terizidona, protionamida ou etionamida).
- XDR-TB
 - O papel e o número ótimo de fármacos para o tratamento da XDR-TB depende de numerosas variáveis, como o estado do sistema imunitário do hospedeiro, a extensão dos danos teciduais, a virulência e os padrões de resistência da estirpe de *M. tuberculosis*. A maioria dos regimes é estabelecida para pacientes isolados com base nos testes de suscetibilidade aos fármacos.
- Em doentes com HIV
 - A coadministração de fármacos antituberculose e antirretrovirais deve ser cuidadosamente monitorizada.

- Novos fármacos: Delamanida e bedaquilina.

Conclusões do Autor:

- Conclui que as recomendações e as linhas de orientação da OMS são importantes e providenciam princípios baseados em evidências no tratamento da TB, garantem um

diagnóstico adequado e aprovam regimes de tratamento aceitáveis.					
Qualidade do Artigo			Relevância para o Estudo		
A	Qualidade Elevada	X	1	Extremamente relevante	X
B	Qualidade Média		2	Relevante	
C	Baixa Qualidade		3	Relevância marginal	

Artigo nº: 4		Data da Revisão:	
Título: "Treatment of Tuberculosis"			
Autor: Horsburgh <i>et al.</i>		Data da Publicação: 2015	
Editora:		Local da Publicação:	
Jornal: <i>The New England Journal of Medicine</i>	Volume: 73	Número:	Página nº: 2149-2160
<p>Palavras-chave/Definições:</p> <p>- TB; fármacos antituberculose; locais de ação; novos fármacos.</p> <p><u>Objectivo:</u></p> <p>- Descrever os princípios do tratamento da TB;</p> <p>- Enumerar os fármacos antituberculose e referir as doses recomendadas, vias de administração e efeitos adversos comuns;</p> <p>- Esquematizar os locais de ação dos agentes antituberculose;</p> <p>- Referir novos fármacos em ensaios clínicos.</p>			
<p>Resultados:</p> <p>- Princípios do tratamento da TB:</p> <ul style="list-style-type: none">• Sensível a fármacos:<ul style="list-style-type: none">➤ O regime de tratamento standard para este tipo de TB inclui uma fase de indução consistindo em rifampicina, isoniazida e pirazinamida, aos quais o etambutol é adicionado como proteção contra a resistência desconhecida a 1 dos 3 fármacos nucleares. Uma vez confirmada a suscetibilidade a um dos fármacos, o etambutol pode ser descontinuado;• MDR-TB:<ul style="list-style-type: none">➤ O regime deve ser estabelecido individualmente de acordo com os resultados dos testes de suscetibilidade aos fármacos;➤ A OMS recomenda que o regime inicial deve incluir 4 fármacos aos quais exista suscetibilidade (mais a pirazinamida, cujos resultados de suscetibilidade não estão usualmente disponíveis), na fase de indução, que dura desde 6 a 8 meses. O tratamento deve durar um mínimo de 20 meses (incluindo a fase de indução). <p>- Fármacos antituberculose (doses recomendadas, vias de administração e efeitos</p>			

adversos comuns): **Anexo A1.**

- Locais de ação dos agentes antituberculose: **Figura 1.**

- Novos fármacos: Bedaquilina e delamanida.

Conclusões do Autor:

- Conclui que vários estudos estão a ser planeados ou já estão a decorrer. Espera-se que a próxima década tenha desenvolvimentos importantes ao nível do tratamento da TB.

A	Qualidade Elevada	X	1	Extremamente relevante	
B	Qualidade Média		2	Relevante	X
C	Baixa Qualidade		3	Relevância marginal	

Artigo nº: 5		Data da Revisão:	
Título: "Tuberculosis"			
Autor: Zumla <i>et al.</i>		Data da Publicação: 2013	
Editora:		Local da Publicação:	
Jornal: <i>The New England Journal of Medicine</i>	Volume: 368	Número:	Página nº: 745-755
<p>Palavras-chave/Definições:</p> <ul style="list-style-type: none">- Tuberculose; tratamento; novos fármacos. <p><u>Objectivo:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Descrever epidemiologia, patogénese, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da TB;- Referir os novos fármacos antituberculose.			
<p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none">- Epidemiologia: Em 2011, foram notificados 8,7 milhões de novos casos de TB ativa no Mundo.- Patogénese: Os pacientes com TB pulmonar ativa são a fonte de <i>M. tuberculosis</i>.- Manifestações clínicas da TB pulmonar: Tosse crónica, produção de muco, perda de apetite e de peso, febre, hemoptise.- Diagnóstico:<ul style="list-style-type: none">• TB latente: Pode ser diagnosticada com um teste de tuberculina ou um ensaio de interferão-gama;• TB ativa: Sistema de cultura líquida; teste Xpert MTB/RIF; observação microscópica de suscetibilidade a fármacos; métodos colorimétricos.- Tratamento da TB:<ul style="list-style-type: none">• Novos casos (isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida por 2 meses, seguido de isoniazida e rifampicina por 4 meses);• MDR-TB (4 fármacos de 2ª linha).- Novos fármacos antituberculose:<ul style="list-style-type: none">• TB sensível a fármacos (REMOx, OFLOTUB III, RIFAQUIN);• TB resistente a fármacos (bedaquilina, delamanida, PA-824, linezolida,			

sutezolid, AZD 5847, SQ109).					
<p>Conclusões do Autor:</p> <p>- Conclui que a TB continua a ser uma causa major de morte a nível mundial, sendo que o aumento das resistências e a interação sinérgica com o HIV causam grandes desafios e ameaças nos esforços para o combate à TB. Os novos fármacos antituberculose oferecem a promessa de regimes de tratamento mais curtos para a TB sensível a fármacos e mais efetivos para a TB resistente e para a infeção latente.</p>					
Qualidade do Artigo			Relevância para o Estudo		
A	Qualidade Elevada	X	1	Extremamente relevante	
B	Qualidade Média		2	Relevante	X
C	Baixa Qualidade		3	Relevância marginal	

Artigo nº: 6		Data da Revisão:	
Título: "Traitement de la tuberculose"			
Autor: Amar <i>et al.</i>		Data da Publicação: 2014	
Editora: <i>Elsevier Masson</i>		Local da Publicação: França	
Jornal:	Volume:	Número:	Página nº:
<p>Palavras-chave/Definições:</p> <p>- TB; fármacos antituberculose; efeitos secundários.</p> <p><u>Objectivo:</u></p> <p>- Descrever os princípios do tratamento da TB (fármacos, regimes terapêuticos);</p> <p>- Referir a conduta a seguir no caso de efeitos secundários associados aos fármacos antituberculose.</p>			
<p>Resultados:</p> <p>- Fármacos antituberculose: Rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol e estreptomicina.</p> <p>- Conduta a seguir no caso de efeitos secundários associados aos fármacos antituberculose: Os efeitos ligeiros são tratáveis através dos sintomas. Na presença de efeitos graves é conveniente parar o tratamento. A conduta vai depender do tipo de efeito secundário.</p>			
<p>Conclusões do Autor:</p> <p>- Conclui que após algumas décadas de desinteresse por parte da indústria farmacêutica nos fármacos antituberculose, atualmente com o aumento da TB nos países industrializados nomeadamente depois da epidemia da SIDA, a situação mudou.</p>			
Qualidade do Artigo		Relevância para o Estudo	
A	Qualidade Elevada	1	Extremamente relevante
B	Qualidade Média	X	Relevante
C	Baixa Qualidade	3	Relevância marginal

Artigo nº: 7		Data da Revisão:	
Título: “The challenge of the new tuberculosis drugs”			
Autor: Tiberi <i>et al.</i>		Data da Publicação: 2017	
Editora: <i>Elsevir Masson</i>		Local da Publicação:	
Jornal:	Volume:	Número:	Página nº:
<p>Palavras-chave/Definições:</p> <p>- TB; TB sensível a fármacos; TB resistente; novos fármacos.</p> <p><u>Objectivo:</u></p> <p>- Descrever o tratamento da TB suscetível a fármacos e da TB resistente;</p> <p>- Referir os fármacos repropostos e os novos fármacos em estudo.</p>			
<p>Metodologia:</p> <p>- Artigo de revisão de literatura feito com recurso à base de dados <i>PubMed</i>, usando os termos de pesquisa “TB”, “susceptible”, “resistant”, “MDR-TB”, “XDR-TB”, “clinical trial”, etc, em diferentes combinações. Foram considerados manuscritos em inglês</p>			
<p>Resultados:</p> <p>- Tratamento da TB sensível a fármacos:</p> <ul style="list-style-type: none">• 2 primeiros meses de isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol (fase intensiva), seguidos de isoniazida e rifampicina durante os restantes 4 meses (fase de continuação); <p>- Tratamento da TB resistente:</p> <ul style="list-style-type: none">• Regime com, pelo menos, 5 fármacos efetivos durante a fase intensiva, incluindo a pirazinamida e 4 fármacos de segunda linha. <p>- Novos fármacos: Bedaquilina, delamanida e pretomanida.</p>			
<p>Conclusões do Autor:</p> <p>- Conclui que a MDR-TB é um problema muito significativo e um desafio no controlo da TB em várias partes do mundo. No entanto, os avanços feitos a nível de fármacos e regimes terapêuticos nos últimos 5-10 anos deixam boas perspetivas para o futuro. O sonho de desenvolver um novo regime universal com estes novos fármacos para todos os pacientes com TB, suscetível e resistente a fármacos está agora mais próximo do que nunca.</p>			

Qualidade do Artigo			Relevância para o Estudo		
A	Qualidade Elevada	X	1	Extremamente relevante	X
B	Qualidade Média		2	Relevante	
C	Baixa Qualidade		3	Relevância marginal	